

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-326992  
(43)Date of publication of application : 15.11.2002

---

(51)Int.Cl. C07D487/10  
B01J 31/02  
C07C 22/04  
C07C249/02  
C07C251/24  
// C07B 53/00  
C07B 61/00  
C07M 7:00

---

(21)Application number : 2001-135526 (71)Applicant : NAGASE & CO LTD  
(22)Date of filing : 02.05.2001 (72)Inventor : MARUOKA KEIJI

---

**(54) N-SPIRO ASYMMETRIC PHASE TRANSFER CATALYST CONTAINING BINAPHTHAYL GROUP AND BIPHENYL GROUP**

**(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a binaphthyl group-containing N-spiro asymmetric phase transfer catalyst which is used for asymmetrically synthesizing various kinds of amino acid derivative without regard to natural or non-natural amino acid derivatives.

**SOLUTION:** This new N-spiro asymmetric phase transfer catalyst contains a binaphthyl group and a biphenyl group in the structure and is useful for the selective synthesis, the so-called asymmetric synthesis, of optically active compounds.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

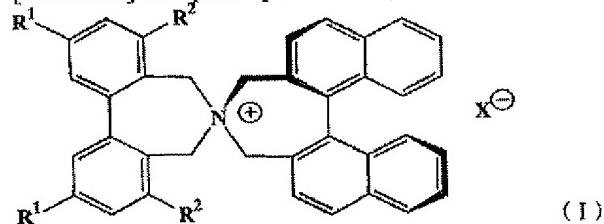
JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] N-spiro quarternary-ammonium-salt compound expressed with a formula (I): [Formula 1]



the inside of a formula, and R1 -- hydrogen atom; low-grade alkyl group; lower alkoxy group; -- a low-grade alkenyl radical; low-grade alkynyl group; halogen atom; low-grade alkyl group -- Aryl group; which may be permuted by the lower alkoxy group or the halogen atom, or a low-grade alkyl group,

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to useful new phase transfer catalysis in the so-called asymmetric synthesis for compounding selectively synthetic organic chemistry and an especially optical activity compound in a detail about N-spiro dissymmetry phase transfer catalysis containing a binaphthyl radical and a biphenyl radical more.

[0002]

[Description of the Prior Art] this invention person found out that compounded chiral N-spiro quarternary ammonium salt to which conformation was fixed, and this already acted according to two binaphthyl structures of having axial dissymmetry, as dissymmetry phase transfer catalysis effective in the stereoselective monoalkylated of N-protection glycine derivative. This is common knowledge at this contractor (J. Am.Chem.Soc. 1999, 121, 6519 -6520).

[0003] As a substituent on a binaphthyl ring, when 3, 4, and 5-trifluoro phenyl is introduced, it is shown clearly further again that it is also effective also in the formation of stereoselective dialkyl of N-protection glycine derivative (J. Am.Chem.Soc. 2000, 122, 5228 -5229).

[0004] Here, in order to secure the stereoselectivity of an alkylation reaction, it was considered to be indispensable that the conformation of chiral N-spiro quarternary ammonium salt was being fixed by two binaphthyl structures of having axial dissymmetry.

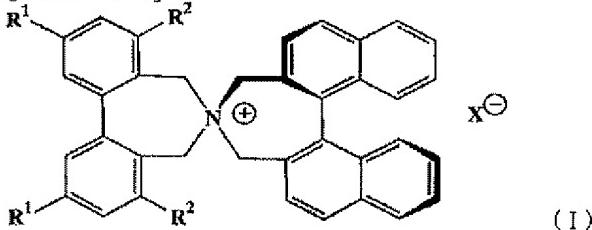
[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention person reached this invention, as a result of pursuing the effect the structure affects the stereoselectivity of an alkylation reaction and repeating research about dissymmetry phase transfer catalysis. That is, the object of this invention does not ask natural or non-natural any, but is to offer the new phase transfer catalysis used in the asymmetric synthesis of various kinds of amino acid derivatives. It is in offering N-spiro dissymmetry phase transfer catalysis which transposed one of the binaphthyl structures of an old catalyst to biphenyl structure especially, and is in offering the stereoselective composition approach of the amino acid which used the new catalyst concerned.

[0006]

[Means for Solving the Problem] This invention is : [0007] which is N-spiro quarternary-ammonium-salt compound expressed with a formula (I).

[Formula 8]



[0008] the inside of a formula, and R1 -- hydrogen atom; low-grade alkyl group; lower alkoxy group; -- a low-grade alkenyl radical; low-grade alkynyl group; halogen atom; low-grade alkyl group -- Aryl group; which may be permuted by the lower alkoxy group or the halogen atom, or a low-grade alkyl group, They are a lower alkoxy group or the hetero aryl group which may be permuted by the halogen atom. R2

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-326992

(P 2002-326992 A)

(43) 公開日 平成14年11月15日 (2002. 11. 15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード	(参考)
C07D487/10		C07D487/10		4C050
B01J 31/02	102	B01J 31/02	102	Z 4G069
C07C 22/04		C07C 22/04		4H006
249/02		249/02		4H039
251/24		251/24		

審査請求 未請求 求項の数11 O L (全21頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-135526 (P 2001-135526)

(71) 出願人 000214272

長瀬産業株式会社

大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号

(22) 出願日 平成13年5月2日 (2001. 5. 2)

(72) 発明者 丸岡 啓二

京都府京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ビナフチル基およびビフェニル基を含むN-ースピロ不斉相間移動触媒

## (57) 【要約】

【課題】 天然または非天然のいずれを問わず、各種アミノ酸誘導体の不斉合成において使用される相間移動触媒であって、ビナフチル基を含むN-ースピロ不斉相間移動触媒を提供すること。

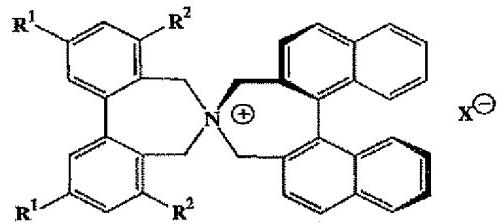
【解決手段】 新規N-ースピロ不斉相間移動触媒が開示されている。本発明の不斉相間移動触媒は、その構造内にビナフチル基およびビフェニル基を含み、光学活性な化合物を選択的に合成する、いわゆる不斉合成において有用である。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)で表される、N-スピロ4級アノニウム塩化合物：

## 【化1】



(I)

式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、そしてXはハロゲン原子である。

【請求項2】 R<sup>1</sup>が水素原子または4個～10個の炭素原子を有する有機残基であり、かつR<sup>2</sup>が水素原子または4個～20個の炭素原子を有する有機残基である、請求項1に記載の化合物。

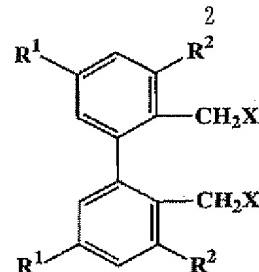
【請求項3】 前記4個～10個の炭素原子を有する有機残基および前記4個～20個の炭素原子を有する有機残基がともに芳香族炭化水素である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 XがBrである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 R<sup>1</sup>が水素原子またはフェニル基であり、かつR<sup>2</sup>がβ-ナフチル基または3,5-ジフェニルフェニル基である、請求項1または3に記載の化合物。

【請求項6】 式(II)で表される、化合物：

## 【化2】



(II)

10

20

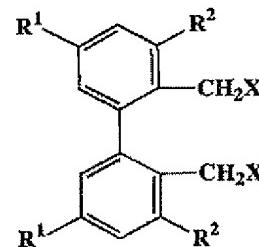
30

40

式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり（ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の両方が水素原子である場合を除く）、Xはハロゲン原子である。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物を製造するための方法であって、式(II)で表される化合物

## 【化3】



(III)

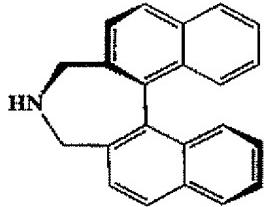
(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり）

50

ゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、ヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、そしてXはハロゲン原子である。)

と、式(I I I)で表される化合物

【化4】



(I I I)

とを、有機溶媒中、酸補足剤の存在下に反応させる工程を包含する、方法。

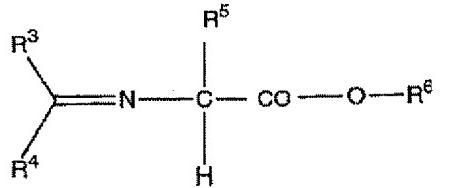
【請求項8】 XがB<sub>1</sub>である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 R<sup>1</sup>が水素原子であり、かつR<sup>2</sup>がβ-ナフチルまたは3, 5-ジフェニルフェニルである、請求項7または8に記載の方法。

【請求項10】 R<sup>1</sup>がフェニルであり、かつR<sup>2</sup>が3, 5-ジフェニルフェニルである、請求項7または8に記載の方法。

【請求項11】 請求項1に記載の化合物の存在下、式(I V)で表される化合物：

【化5】



(I V)

(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じまたは異なって、水素原子であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり（ただしR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の両方が同時に水素原子である場合を除く）；R<sup>5</sup>は、水素原子であるか、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、分岐または環を形成していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>

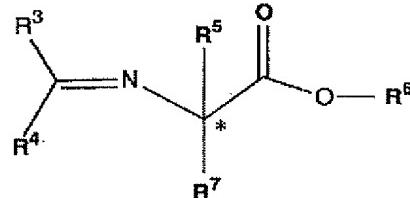
アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基であり；そしてR<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基である）を、溶媒中、無機塩基の存在下、式(V)の化合物：

【化6】

R<sup>7</sup>-W (V)

(式中、R<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；そしてWは脱離能を有する官能基である）でアルキル化する工程を包含する、式(V I)：

【化7】



(V I)

(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>は前記と同様であり、かつ\*印は不齊炭素原子を示す)で示される化合物を立体選択的に製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ビナフチル基およびビフェニル基を含むN-スピロ不齊相間移動触媒に関し、より詳細には、有機合成化学、ことに光学活性な化合物を選択的に合成するための、いわゆる不齊合成において有用である新規な相間移動触媒に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明者は、すでに、軸不齊を有する二つのビナフチル構造によってコンフォメーションが固定された、キラルなN-スピロ4級アンモニウム塩を合成し、これがN-保護グリシン誘導体の立体選択的モノアルキル化に有効な不齊相間移動触媒として作用することを見出した。このことは当業者に周知である（J. A.

m. Chem. Soc. 1999, 121, 6519–6520).

【0003】さらにまた、ピナフチル環上の置換基として、例えば3, 4, 5-トリフルオロフェニルを導入した場合、N-保護グリシン誘導体の立体選択的ジアルキル化にも有効であることも明らかにされている (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5228-5229)。

【0004】ここで、アルキル化反応の立体選択性を確保するためには、キラルなN-スピロ4級アンモニウム塩のコンフォメーションが、軸不斉を有する二つのビナフチル構造によって固定されていることが不可欠と考えられていた。

[0005]

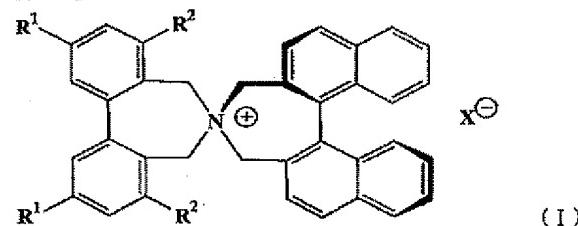
【発明が解決しようとする課題】本発明者は、不斉相間移動触媒について、その構造がアルキル化反応の立体選択性に及ぼす影響を追求し、研究を重ねた結果、本発明に到達した。すなわち、本発明の目的は、天然または非天然のいずれを問わず、各種のアミノ酸誘導体の不斉合成において使用される新規な相間移動触媒を提供することにある。特に、これまでの触媒のピナフチル構造の一つをビフェニル構造に置き換えたN-ースピロ不斉相間移動触媒を提供することにあり、当該新規触媒を使用したアミノ酸の立体選択性の合成方法をも提供することにある。

[0006]

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)で表される、N-スピロ4級アンモニウム塩化合物である：

[0007]

[化 8]



【0008】式中、R<sup>1</sup> は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup> は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、

またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、そしてXはハロゲン原子である。

10 【0009】好ましい実施形態においては、上記式(I)において、R<sup>1</sup>は水素原子または4個～10個の炭素原子を有する有機残基であり、かつR<sup>2</sup>は水素原子または4個～20個の炭素原子を有する有機残基である。

【0010】さらに好ましい実施形態においては、上記4個～10個の炭素原子を有する有機残基および上記4個～20個の炭素原子を有する有機残基がともに芳香族炭化水素である。

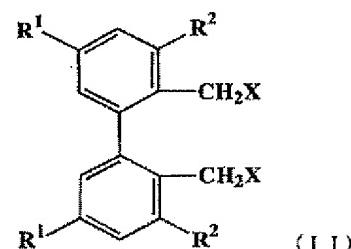
【0011】好ましい実施形態においては、XはBrである。

【0012】好ましい実施形態においては、上記式(I)において、R<sup>1</sup>は水素原子またはフェニル基であり、かつR<sup>2</sup>はβ-ナフチル基または3, 5-ジフェニルフェニル基である。

【0013】本発明はまた、式(I1)で表される、化合物である：

[0 0 1 4]

1469



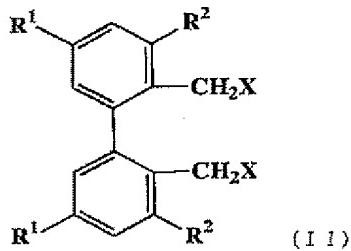
7

キシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換されたヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基であり（ただし、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> の両方が水素原子である場合を除く）、Xはハロゲン原子である。

【0016】本発明はまた、上記式（I）で表される化合物を製造するための方法であって、式（III）で表される化合物

【0017】

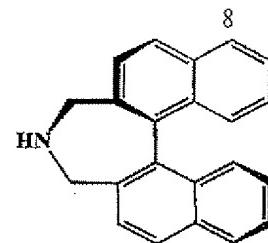
【化10】



【0018】（式中、R<sup>1</sup> は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup> は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、ヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、そしてXはハロゲン原子である。）と、式（III）で表される化合物：

【0019】

【化11】



【0020】とを、有機溶媒中、酸補足剤の存在下に反応させる工程を包含する、方法である。

10 【0021】好ましい実施形態においては、XはBrである。

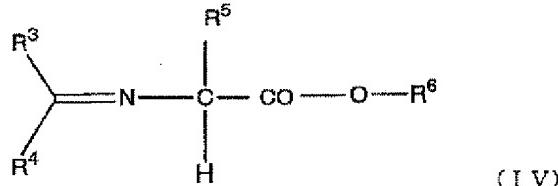
【0022】好ましい実施形態においては、R<sup>1</sup> は水素原子であり、かつR<sup>2</sup> はβ-ナフチルまたは3, 5-ジフェニルフェニルである。

【0023】好ましい実施形態においては、R<sup>1</sup> はフェニルであり、かつR<sup>2</sup> は3, 5-ジフェニルフェニルである。

【0024】本発明はまた、上記式（I）で表される化合物の存在下、式（IV）で表される化合物：

20 【0025】

【化12】



30 【0026】（式中、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は、同じまたは異なって、水素原子であるか、あるいはC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり（ただしR<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> の両方が同時に水素原子である場合を除く）；R<sup>5</sup> は、水素原子であるか、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、分岐または環を形成していても良いC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基であるか、あるいはC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基であり；そしてR<sup>6</sup> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基である）を、溶媒中、無機塩基の存在下、式（V）の化合物：

40 【0027】

【化13】

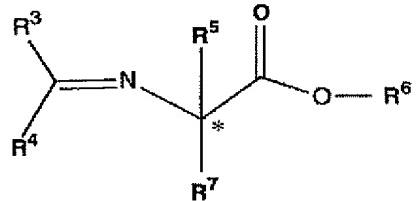


【0028】（式中、R<sup>7</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub> ~ C

$\text{C}_4$  のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基； $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  のアルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  の分歧しても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；そしてWは脱離能を有する官能基である）でアルキル化する工程を包含する、式（VI）：

【0029】

【化14】



(VI)

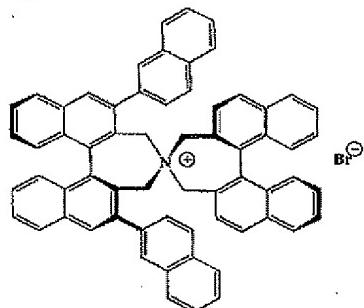
【0030】（式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^7$ は前記と同様であり、かつ\*印は不斉炭素原子を示す）で示される化合物を立体選択的に製造する方法である。

【0031】本発明者は、軸不斉N-スピロ相間移動触媒とN-保護グリシン誘導体のアルキル化反応の立体選択性について、さらなる研究を重ねた結果、本発明を成しに至ったものであって、その要点とするところは、以下の通りである。

【0032】従来、軸不斉N-スピロ相間移動触媒を使用して、N-保護グリシン誘導体を立体選択的にアルキル化するには、軸不斉を有する二つのビナフチル構造によってコンフォーメーションが固定されたキラルなN-スピロ4級アンモニウム塩が必要であると考えられていたことは先に述べた通りである。

【0033】

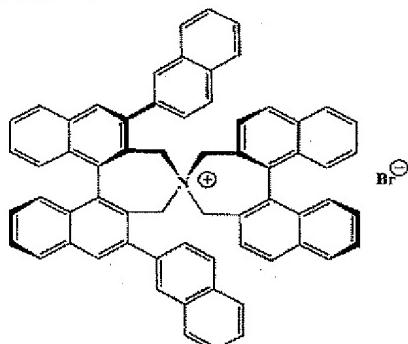
【化15】



(VII)

【0034】

【化16】

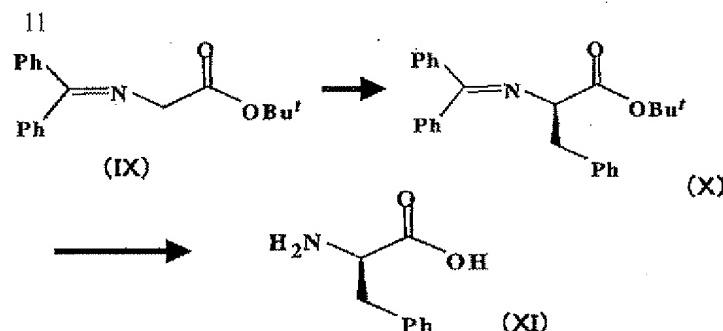


(VIII)

【0035】しかし、式（VIII）で示される化合物と式（VIII）で示される化合物とについて、触媒活性を調べたところ、以下のような事実が見出された。すなわち、式（VIII）で示される化合物を、1mol%用い、50%の水酸化カリウム水溶液とトルエン（1：3）の2相系混合物中、グリシン誘導体（IX）に1.2当量の臭化ベンジルを0°Cで3時間反応させ、生成した化合物（X）の加水分解を伴う後処理の後、光学純度94%eeの（R）-フェニルアラニン（XI）を収率91%で得ることができた。他方、式（VIII）の化合物の場合には、同様の条件下に反応を6.2時間継続しても、反応はわずかに53%の進行にとどまり、後処理の後に得た（R）-フェニルアラニンの光学純度も、わずかに18%eeであった。

【0036】

【化17】



【0037】このような結果を踏まえ、化合物(VI I)と化合物(VI I I)とをそれぞれ0.5モル%ずつ混合したものを触媒として使用し、同様の反応を行ったところ、13時間後に、光学純度94%eeの(R)-フェニルアラニンが収率88%で得られた。

【0038】すなわち、二つのピナフチル基で構成されたキラルなN-スピロ4級アンモニウム塩のうち、一方のピナフチル基の軸不斉のみが高い触媒活性と立体選択性に寄与していることを見出したのである。本発明はかかる知見に基づいて成されたものである。

[00391]

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳述する。

【0040】本明細書で用いられる用語は以下のように定義される。

【0041】用語「低級アルキル基」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の分岐または環を形成しても良いアルキル基を指し、炭素数1個～6個（好ましくは1個～4個）の直鎖、分岐鎖および環状アルキルを包含している。このような低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、およびシクロヘキシルが挙げられる。本発明においては、メチル、イソプロピルおよびtert-ブチルが特に好ましい。

【0042】用語「低級アルコキシ基」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の分岐または環を形成しても良いアルコキシ基を指し、炭素数1個～6個（好ましくは1個～4個）の直鎖、分岐鎖および環状アルコキシを包含している。このような低級アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、およびフェノキシが挙げられる。本発明においては、メトキシおよびエトキシが特に好ましい。

【0043】用語「低級アルケニル基」とは、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>、好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>の分岐または環を形成しても良いアルケニル基を指し、炭素数2個～6個（好ましくは2個～4個）の直鎖、分岐鎖および環状アルケニルを包含している。このような低級アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、シク

- 10 ロプロペニル、ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、シクロブテニル、ベンテニル、シクロペンテニル、ヘキセニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。本発明においては、プロペニルおよびブテニルが特に好ましい。

【0044】用語「低級アルキニル基」とは、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>、好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>の分岐または環構造を含んでいても良いアルキニル基を指し、炭素数2個～6個（好ましくは2個～4個）の直鎖、分岐鎖および環状アルキニルを包含している。このような低級アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、シクロプロピルエチニル、ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、ベンチニル、シクロブチルエチニル、ヘキシニル、およびトリメチルシリルエチニルが挙げられる。本発明においては、エチニルおよびトリメチルシリルエチニルが特に好ましい。

【0045】本発明における「ハロゲン原子」の例としては、塩素、臭素、ヨウ素、およびフッ素が挙げられる。

30 【0046】用語「4個～10個の炭素原子を有する有機残基」とは、嵩だかとなっている脂肪族炭化水素であって、t-ブチル、ネオペンチル、および2, 2-ジメチルヘキシルのような3級または4級炭素原子を含む脂肪族炭化水素、あるいは芳香族炭化水素、例えば、フェニル、ナフチルおよびピリジルのような芳香族炭化水素を包含していい、かつこれら的一部がハロゲン原子、脂肪族アルキル基または脂肪族アルコキシ基で置換されているものも包含している。

40 【0047】用語「4個～20個の炭素原子を有する有機残基」とは、嵩だかとなっている脂肪族炭化水素であって、t-ブチル、ネオペンチル、および2, 2-ジメチルヘキシルのような3級または4級炭素原子を含む脂肪族炭化水素または長鎖脂肪族炭化水素、あるいはフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、フェニル置換フェニル、およびピリジルのような芳香族炭化水素を包含していい、かつこれら的一部がハロゲン原子、脂肪族アルキル基または脂肪族アルコキシ基で置換されているものも包含している。

【0048】本発明における「アリール基」の例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、およびアントラ

セニルが挙げられる。

【0049】本発明における「ヘテロアリール基」の例としては、ピリジル、キノニル、ピロリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、チエニル、オキサゾリル、およびチアゾリルが挙げられる。

【0050】本発明における「アラルキル基」の例としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、およびアンスラセニルメチルが挙げられる。

【0051】本発明におけるヘテロアラルキル基の例としては、ピリジルメチル、キノニルメチル、インドリルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、およびビロリルメチルが挙げられる。

【0052】用語「C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の分岐していても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基」は、プロパルギル基、あるいは1および／または3位に置換基を有する合計炭素数4個～9個の置換プロパルギル基を意味し、例えば、2-ブチニル、3-トリメチルシリル-2-ブロピニルなどが挙げられる。本発明においては、プロパルギルおよび3-トリメチルシリル-2-ブロピニルが好ましい。

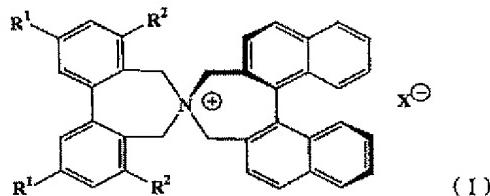
【0053】用語「脱離能を有する官能基」は、置換反応あるいは脱離反応において、反応基質から離れていく原子または原子団、つまり脱離基を意味し、例えば、ハロゲン原子およびスルフォニルオキシ基が挙げられる。

【0054】本発明における「スルフォニルオキシ基」の例としては、メタンスルフォニルオキシ、p-トルエンスルフォニルオキシ、およびトリフルオロメタンスルフォニルオキシが挙げられる。

【0055】本発明のN-スピロ4級アンモニウム塩化合物は、式(I)：

[0056]

【化 18】



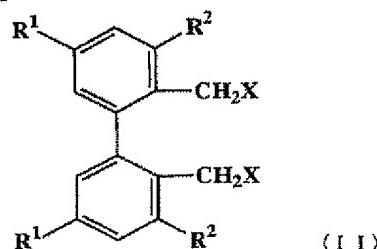
【0057】(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換され

たアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、ヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり、そしてXは、ハロゲン原子である）である。このN-ースピロ4級アンモニウム塩化合物は相間移動触媒として用いることができる。

【0058】上記式(I)で表される化合物は次のようにして製造される。すなわち、式(II)で表される化合物：

[0059]

【化19】

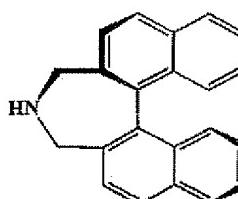


【0060】(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリ

ール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基であり、R<sup>2</sup>は、水素原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルケニル基；低級アルキニル基；ハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、アリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基で置換された、ヘテロアリール基；あるいは低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換された、ヘテロアリール基であり（ただしR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>との両方が水素原子である場合を除く）、そしてXはハロゲン原子である。）と、式(I I I)で表される化合物：

[0061]

【化20】



(III)

【0062】と、適切な有機溶媒中、酸補足剤の存在下にて反応させることにより得られる。

【0063】ここで、使用され得る適切な有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば種類を問わないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。使用され得る酸補足剤の例としては、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

【0064】上記式(II)で表される化合物と、上記式(III)で表される化合物とを用いて、このような適切な有機溶媒中、酸補足剤の存在下に室温から使用する有機溶媒の沸点までの間の適切な温度、好ましくは室温から80°Cで、30分から12時間、好ましくは2時間から11時間、さらに好ましくは3時間から10時間攪拌することにより式(I)で表される化合物を得ることができる。

【0065】この際、上記反応溶媒は、化合物(II)に対して、容積(mL)／重量(g)比で好ましくは5倍から50倍、より好ましくは10倍から40倍使用され、酸補足剤は化合物(III)に対して、好ましくは2当量から4当量、より好ましくは2当量から3当量使用されればよい。

【0066】上記式(I)で表される化合物において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、かつR<sup>2</sup>がβ-ナフチルである化合物は次のようにして製造される。

【0067】まず、2-アミノ-6-ニトロトルエンから2-ヨード-6-ニトロトルエンを調製し、これをカップリング反応に付すことにより、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジニトロビフェニルが得られる。次いで、この2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジニトロビフェニルのニトロ基をアミノ基に還元した後、ジアゾ化を経由し、ヨード基に変換することにより、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ヨードビフェニルが製造される。

【0068】得られた2, 2'-ジメチル-3, 3'-ヨードビフェニルにパラジウム触媒と酸補足剤との存在下にて、2-ナフチルボロン酸を反応させて(鈴木カップリング)、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジ(β-ナフチル)ビフェニルとし、これをN-ブロムコハク酸イミドでメチル基をブロム化して、3, 3'-ジ(β-ナフチル)-2, 2'-ジプロモメチルビフェニルが得られる。

【0069】さらに、得られた3, 3'-ジ(β-ナフ

10

20

30

40

チル)-2, 2'-ジプロモメチルビフェニルは、酸補足剤の存在下にて、式(III)で示される(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2, 1-c: 1', 2'-e]アゼピン化合物と反応させられる。このようにして、式(I)で示される化合物のうち、ベンゼン環にβ-ナフチル基を置換したN-スピロキラルC<sub>2</sub>軸不齊四級アンモニウムプロミドを製造することができる。

【0070】他方、上記式(I)で表される化合物において、R<sup>1</sup>が水素原子であり、かつR<sup>2</sup>が3, 5-ジフェニルフェニルである化合物は次のようにして製造される。

【0071】まず、上記と同様にして2, 2'-ジメチル-3, 3'-ヨードビフェニルが製造される。次いで、この2, 2'-ジメチル-3, 3'-ヨードビフェニルに、3, 5-ジフェニルフェニルボロン酸を反応させ、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジ(3, 5-ジフェニルフェニル)ビフェニルとし、N-ブロムコハク酸イミドでメチル基をブロム化して、3, 3'-ジ(3", 5"-ジフェニルフェニル)-2, 2'-ジプロモメチルビフェニルを得る。

【0072】得られた3, 3'-ジ(3", 5"-ジフェニルフェニル)-2, 2'-ジプロモメチルビフェニルは、式(III)で示される(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2, 1-c: 1', 2'-e]アゼピン化合物と反応させられる。このようにして、式(I)で示される化合物のうち、ベンゼン環に3, 5-ジフェニルフェニル基を置換したN-スピロキラルC<sub>2</sub>軸不齊四級アンモニウムプロミドが製造される。

【0073】さらに、R<sup>1</sup>がフェニルであり、かつR<sup>2</sup>が3, 5-ジフェニルフェニルである式(I)で表される化合物は、2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルから次のようにして製造される。

【0074】まず、2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルに、例えばメトキシメチルクリドを反応させて、2, 2'-ジメトキシメトキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルとし、これを、n-ブチルリチウムでリチオ化した後、トリメトキシボランと反応させ、最後に過酸化水素で酸化して、2, 2'-ジメトキシメトキシ-3, 3'-ジヒドロキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルを得る。

【0075】次いで、メチルハライド(メチルヨウジド、メチルブロミドなど)でO-アルキル化した後、濃塩酸で処理して、2, 2'-ジヒドロキシ-3, 3'-ジメトキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルを得る。得られた化合物を、O-トリフリル化し、メチルグリニヤール試薬(ヨウ化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウムなど)と反応させて、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジメトキシ-5, 5'-ジフェニルビフェニルを得る。

【0076】得られた化合物に三臭化ホウ素を反応させて、メトキシ基をヒドロキシ基に変え、O-トリフリル化の後、3, 5-ジフェニルフェニルボロン酸と反応させて（鈴木カップリング）、2, 2'-ジメチル-3, 3'-ビス（3, 5-ジフェニルフェニル）-5, 5'-ジフェニルビフェニルを得る。

【0077】こうして得られた化合物が、N-ブロムコハク酸イミドと反応させて、ブロムメチル化合物に変えた後、(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-ジナフト

[2, 1-c : 1', 2'-e] アゼピン化合物と反応させられる。このようにして、式(I)で示される化合物のうち、ベンゼン環がフェニル基および3, 5-ジフェニルフェニル基で置換されたN-スピロキラルC<sub>2</sub>軸不斉四級アンモニウムプロミドを製造することができる。

【0078】なお、式(I)で表される化合物において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の両方が水素原子である化合物は、2, 2'-ジメチルビフェニルを原料として使用し、また、R<sup>1</sup>がフェニルでありかつR<sup>2</sup>が水素原子である化合物は、2, 2'-ジヒドロ-5, 5'-ジフェニルビフェニルを原料として使用することにより、上記の方法を適宜適用してそれぞれ合成することができる。

【0079】上述の反応において使用される式(I-I)で示される(S)-3, 5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2, 1-c : 1', 2'-e]アゼピン化合物は、本発明者の発表になるJournal of the American Chemical Society

Vol. 121 6519-6520に記載された方法に従って製造することができる。

【0080】またさらに、式(I)で表される化合物において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で特定される他の置換基を有する化合物もまた、上述した合成方法に準じて、これらを製造することができる。

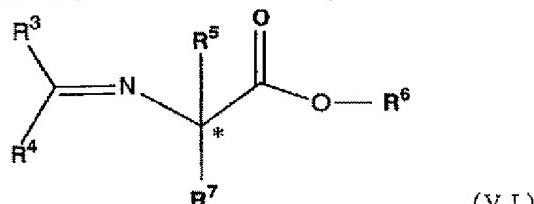
【0081】このようにして、式(I)で表される化合物を製造することができる。

【0082】本発明の式(I)で表される化合物は、前述したグリシン誘導体のアルキル化反応において使用される場合、高い光学純度を有する反応生成物を高収率で与えることができる。

【0083】すなわち、上記式(I)で表される化合物を用いて、式(VI)で表される化合物：

【0084】

【化21】



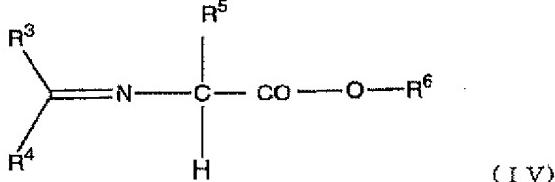
【0085】(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じまたは異

なって、水素原子であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり（ただしR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の両方が同時に水素原子である場合を除く）；R<sup>5</sup>は、水素原子であるか、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、分岐または環を形成していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基であり；R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基であり；そしてR<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアリール基または置換アリール基；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いヘテロアラルキル基；もしくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐して置いても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり、かつ\*印は不斉炭素原子を示す)を立体選択的に製造することができる。

【0086】具体的には、上記式(I)で表される化合物の存在下、式(IV)で表される化合物：

【0087】

【化22】



【0088】(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同じまたは異なる、水素原子であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であり（ただしR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の両方が同時に水素原子である場合を除く）；R<sup>5</sup>は、水素原子であるか、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基であるか、分岐または環を形成していても良いC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基であるか、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基、ま

たはハロゲン原子で置換されていても良いアラルキル基であり；そしてR<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基である)を、溶媒中、無機塩基の存在下、式(V)の化合物：

【0089】

【化23】



【0090】(式中、R<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアルキル基；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の分岐もしくは環を形成していても良いアリル基または置換アリル基；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いアリール基、あるいはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていても良いヘテロアリール基で置換されていても良いアラルキル基；もしくは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>の分岐して置いても良いプロパルギル基または置換プロパルギル基であり；そしてWは脱離能を有する官能基である)でアルキル化することにより、製造することができる。

【0091】上記反応において、式(I)で表される化合物は、軸不齊に関して純粋な形態で、相間移動触媒としての役割を果たす。ここで、「軸不齊に関して純粋」とは、軸不齊に基づいて考えられる各種立体異性体のうち、1つの特定の異性体の存在率が他の異性体より多いことをいう。この1つの特定の異性体の存在率は、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、さらにより好ましくは98%以上である。

【0092】本発明に従えば、炭化水素系溶媒とアルカリ水溶液とからなる二相系混合物中、化合物(IV)と、化合物(V)に対して好ましくは1当量～1.5当量、より好ましくは1.1当量～1.3当量、最も好ましくは1.2当量～1.25当量の化合物(V)とを、化合物(IV)に対して0.005当量～0.03当量、より好ましくは0.0075当量～0.0125当量の相間移動触媒として作用する、上記式(I)で表される化合物の存在下にて、好ましくは-10℃から室温までの間の適宜な温度、より好ましくは-5℃～+5℃で、好ましくは15分から3時間、より好ましくは0.5時間～2時間、最も好ましくは0.5時間～1.5時間攪拌することにより、式(VI)で表される光学活性な化合物が高収率かつ高光学純度で得ることができる。

【0093】具体的には、例えば、式(VI)で表され

る化合物の(S)体を合成する場合には、式(I)の化合物として(R)の軸不齊を有するものが使用される。また、式(VI)で表される化合物の(R)体を合成する場合には、式(I)で表される化合物として(S)の軸不齊を有するものが使用される。

【0094】なお、本明細書において、高光学純度とは、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上以上の光学純度をいう。

【0095】また、溶媒として炭化水素系溶媒が使用される場合、水と混和しないものであれば、どのような種類のものでも良く、例えば、ヘキサン、トルエンなどを式(VI)で表される化合物に対し容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5倍～30倍、より好ましくは8倍～25倍使用される。さらに、溶媒としてアルカリ水溶液が使用される場合は、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウム、水酸化ルビジウムなどのアルカリ金属水酸化物の10～60%水溶液が使用され得る。その容量は式(VI)で表される化合物に対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは4倍～20倍、より好ましくは8倍～15倍であり得る。

【0096】また、本発明の上記式(VI)の化合物の立体選択性的な製造方法において使用され得る無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウムなどが挙げられる。

【0097】このようにして、上記式(I)で表される化合物を用いて、式(VI)で表される化合物を立体選択的に製造することができる。

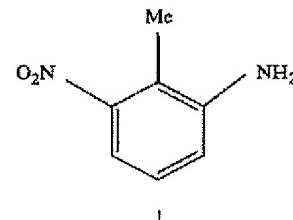
【0098】

【実施例】以下に実施例を記述して本発明を記述する。しかし、本実施例は本発明を限定するものではない。

【0099】<製造例1>以下で表される2-メチル-3-ニトロアニリン化合物1(4.66g、30mmol)：

【0100】

【化24】



40

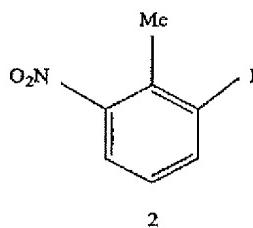
50

【0101】および6N塩酸(15mL)の混合物に、0℃で亜硝酸ナトリウム(3.15g、4.5mmol)水溶液(30mL)を滴下し、30分間攪拌した。次いで、反応混合物をヨウ化カリウム(20.0g、120mmol)水溶液(100mL)に0℃で滴下した後、室温まで昇温させ2時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和亜

硫酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン(1:10)で溶出し、以下で表される化合物2(7.75 g、3.0 mmol)を収率98%で得た。

## 【0102】

## 【化25】



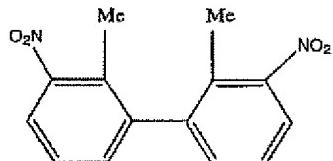
【0103】得られた化合物2についての分析結果は以下の通りであった。

【0104】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.06(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , Ar-H), 7.72(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , Ar-H), 7.04(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ , Ar-H), 2.60(3H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm。

【0105】<製造例2>アルゴン雰囲気下、製造例1で得られた化合物2(7.75 g、3.0 mmol)、活性銅粉末(15.0 g)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(4.5 mL)の混合物を、加熱環流下、15時間攪拌した。室温まで放冷した後、セライトで濾過した。次いで、濾液を水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を水、および飽和食塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン(1:4)で溶出して、以下で表される化合物3(3.63 g、1.3 mmol)を収率90%で得た。

## 【0106】

## 【化26】



【0107】得られた化合物3についての分析結果は以下の通りであった。

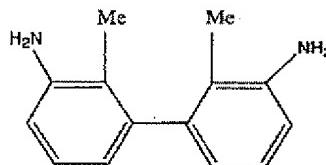
【0108】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.90(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 7.43(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 7.35(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 2.21(6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm。

【0109】<製造例3>製造例2で得られた化合物3(3.63 g、1.3 mmol)、三塩化鉄六水和物(7

1.9 mg、2 mol%)、活性炭(1.0 g)、およびメタノール(4.5 mL)の混合物を加熱環流下、10分間攪拌した後、ヒドラジン一水和物(3.87 mL、80 mmol)を滴下し、さらに5時間攪拌した。室温まで放冷した後、セライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残査をヘキサンで洗い減圧乾燥後、以下で表される化合物4(2.24 g、1.1 mmol)を収率80%で得た。

## 【0110】

## 【化27】



【0111】得られた化合物4についての分析結果は以下の通りであった。

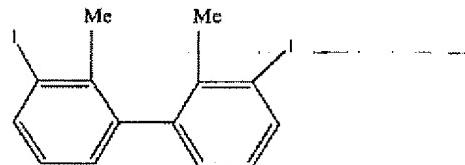
【0112】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.04(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 9.69(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 6.59(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H), 3.65(4H, brs, ArNH<sub>2</sub>), 1.87(6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm。

【0113】<製造例4>製造例3で得られた化合物4(2.24 g、1.1 mmol)および濃硫酸(1.0 mL)の混合物に、0°Cで亜硝酸ナトリウム(2.23 g、3.2 mmol)の水溶液(3.0 mL)を滴下し、30分間攪拌した。次いで、反応混合物をヨウ化カリウム(14.1 g、8.5 mmol)水溶液(15.0 mL)へ

30 0°Cで滴下した後、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン(1:30)で溶出して、以下で表される化合物5(2.90 g、6.7 mmol)を収率63%で得た。

## 【0114】

## 【化28】



【0115】得られた化合物5についての分析結果は以下の通りであった。

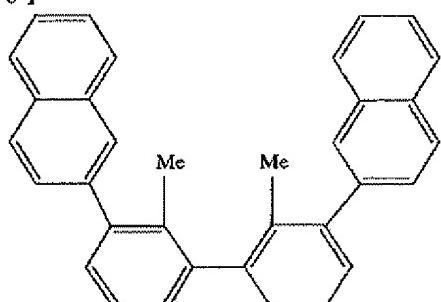
【0116】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , Ar-

-H), 7.04 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar-H), 6.90 (2H, t, J=8.0 Hz, Ar-H), 2.16 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

【0117】<製造例5>アルゴン雰囲気下、製造例4で得られた化合物5 (0.217 g, 0.50 mmol)、2-ナフチルボロン酸 (0.206 g, 1.2 mmol)、水酸化バリウム8水和物 (0.483 g, 1.5 mmol)、エチレングリコールジメチルエーテル (4.5 mL)、水 (0.5 mL)、およびテトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム (28.9 mg, 5 mol%) の混合物を加熱環流下、24時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:50) で溶出し、以下で表される化合物6 (0.217 g, 0.50 mmol) を定量的収率で得た。

【0118】

【化29】



6

【0119】得られた化合物6についての分析結果は以下の通りであった。

【0120】400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.89 (2H, t, J=8.0 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, s, Ar-H), 7.50-7.54 (6H, m, Ar-H), 7.33-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.24-7.26 (2H, m, Ar-H), 3.18 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

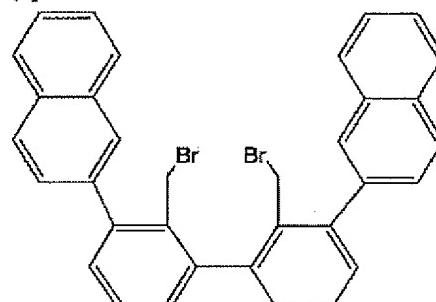
【0121】<実施例1>製造例5で得られた化合物6 (0.217 g, 0.50 mmol)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (8.4 mg, 10 mol%)、N-ブロモコハク酸イミド (0.191 mg, 1.1 mmol)、およびベンゼン (5mL) の混合物を、加熱環流下、1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:30) で溶出して、以下で表される化合物7 (0.215 g, 0.36 mmol) を収率73%で得た。

40

た。

【0122】

【化30】



7

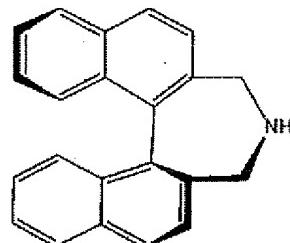
【0123】得られた化合物7についての分析結果は以下の通りであった。

【0124】400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.00 (2H, s, Ar-H), 7.90-7.95 (6H, m, Ar-H), 7.65 (2H, dd, J=1.6, 8.4 Hz, Ar-H), 7.53-7.55 (4H, m, Ar-H), 7.40-7.51 (6H, m, Ar-H), 4.40 (2H, d, J=10.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Br), 4.26 (2H, d, J=10.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>Br) ppm.

【0125】<実施例2>以下で表される化合物8 (7.38 mg, 0.25 mmol) :

【0126】

【化31】



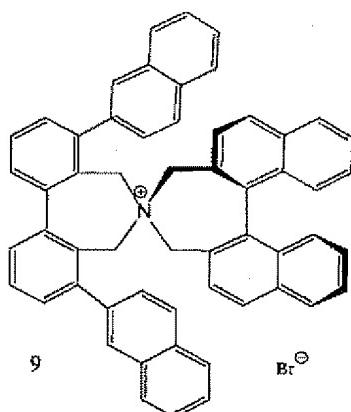
8

【0127】のアセトニトリル溶液 (5mL) へ、炭酸カリウム (52.1 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、実施例1で得られた化合物7 (0.163 g, 0.28 mmol) を加えた。反応混合物を、加熱環流下に7時間攪拌した後、水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロロメタン (1:20) で溶出し、以下で表される化合物9 (0.192 g, 0.24 mmol) を収率95%で得た。

【0128】

50

【化32】



【0129】得られた化合物9についての分析結果は以下の通りであった。

【0130】 $[\alpha]_{D}^{25} = 174.2^\circ$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

400MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.80 (8H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.35 (4H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.20 - 8.10 (16H, br m, Ar-H), 7.06 (4H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.90 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-H), 4.84 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>), 4.57 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>), 4.55 (2H, d,  $J = 13.2\text{ Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>), 3.00 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

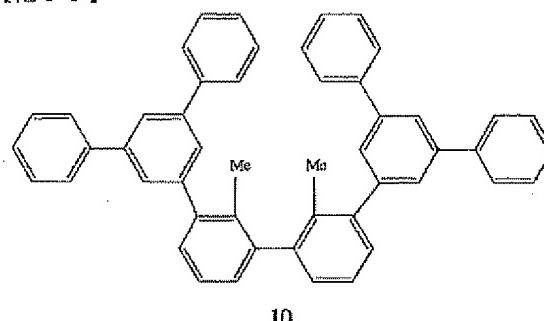
IR (KBr) :  $\nu_{\text{max}}$  3383, 3051, 1622, 1595, 1504, 1456, 1357, 1197, 864, 821, 797, 752 cm<sup>-1</sup>. MS :  $m/z$  726 ( $M^+$ ) (100%), 266, 165, 154, 136.

HRMS C<sub>55</sub>H<sub>40</sub>Nとして計算値: 726.3163 ( $M^+$ ) ; 実測値: 726.3167 ( $M^+$ )。

【0131】<製造例6>アルゴン雰囲気下、製造例4で得られた化合物5 (0.109g, 0.25mmol), 3,5-ジフェニルフェニルボロン酸 (0.164g, 0.6mmol), 水酸化バリウム8水和物 (0.241g, 0.75mmol), エチレングリコールジメチルエーテル (4.5mL), 水 (0.5mL)、およびテトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム (14.4mg, 5mol%) の混合物を加熱環流下、20時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:50) で溶出し、以下で表される化合物10 (0.160g, 0.25mmol) を定量的収率で得た。

【0132】

【化33】



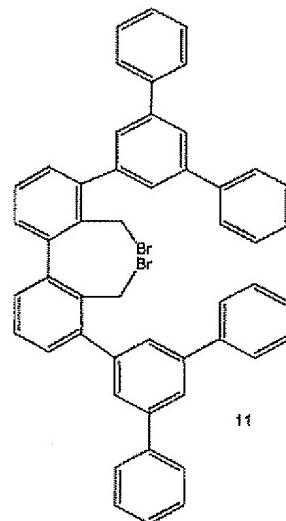
【0133】得られた化合物10についての分析結果は以下の通りであった。

【0134】200MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.81 (2H, s, Ar-H), 7.68 - 7.73 (8H, m, Ar-H), 7.60 (4H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.34 - 7.49 (16H, m, Ar-H), 7.21 - 7.26 (2H, m, Ar-H), 2.11 (6H, s, ArC H<sub>2</sub>) ppm.

【0135】<実施例3>製造例6で得られた化合物10 (0.160g, 0.25mmol), 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (4.2mg, 10mol%), N-ブロムコハク酸イミド (9.5, 4mg, 0.53mmol)、およびベンゼン (5mL) の混合物を、加熱環流下、3時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:20) で溶出して、以下で表される化合物11 (0.180g, 0.23mmol) を収率91%で得た。

【0136】

【化34】



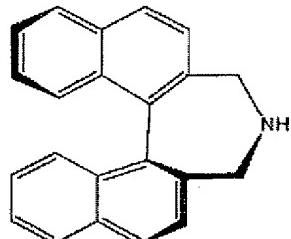
【0137】得られた化合物11についての分析結果は以下の通りであった。

【0138】400MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.88 (2H, t,  $J=1.80\text{Hz}$ , Ar-H), 7.73-7.75 (12H, m, Ar-H), 7.43-7.52 (14H, m, Ar-H), 7.38 (4H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , Ar-H) 4.43 (2H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>B<sub>r</sub>), 4.30 (2H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>B<sub>r</sub>) ppm.

【0139】<実施例4>以下で表される化合物8 (4.3mg, 0.15mmol) :

【0140】

【化35】

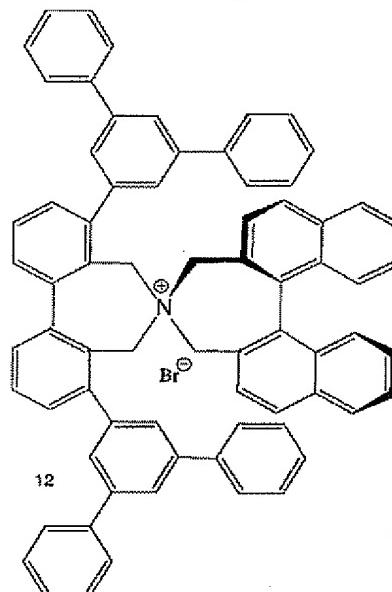


8

【0141】のアセトニトリル溶液 (5mL) へ、炭酸カリウム (31.1mg, 0.23mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、実施例3で得られた化合物11 (0.131g, 0.17mmol) を加えた。反応混合物を、加熱環流下に16時間攪拌した後、水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロロメタン (1:20) で溶出し、以下で表される化合物12 (0.120g, 0.12mmol) を収率79%で得た。

【0142】

【化36】



【0143】得られた化合物12についての分析結果は以下の通りであった。

20 【0144】 $[\alpha]_D^{25} +55.0^\circ$  ( $c=0.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

400MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-7.80 (44H, br m, Ar-H), 4.83 (4H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>), 4.57 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>)、2.78 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

IR (KBr) :  $\nu_{\text{max}}$  3399, 3055, 2959, 1593, 1574, 1499, 1454, 1414, 1358, 883, 825, 760, 696 cm<sup>-1</sup>。

MS :  $m/z$  930 ( $M^+$ ) (100%), 266, 265, 154, 136。

HRMS C<sub>72</sub>H<sub>52</sub>Nとして計算値 : 930.4103 ( $M^+$ ) ; 実測値 : 930.4101 ( $M^+$ )。

【0145】<製造例7>アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (0.301g, 7.5mmol)、およびTHF (5mL) の混合物に、以下で表される化合物13 (0.981g, 2.9mmol) :

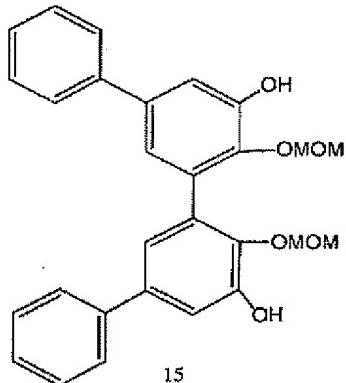
【0146】

40 【化37】

ンゼン（10mL）を加え、0℃に冷却し、次いで過酸化水素水（30%、2mL）を滴下した。反応混合物を加熱環流下、2時間攪拌した後、飽和亜硝酸ナトリウム水溶液にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1：2）で溶出し、以下で表される化合物15（0.850g、1.9mmol）を収率64%で得た。

10 【0152】

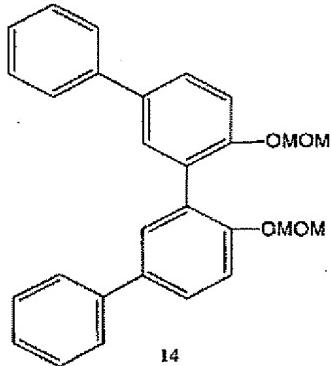
【化39】



【0147】のTHF（5mL）溶液を0℃で滴下し、30分間攪拌した。次いで、反応混合物にクロロメチルメチルエーテル（0.597mL、7.5mmol）を0℃で滴下し、2時間攪拌した後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1：5）で溶出し、以下で表される化合物14（1.22g、2.9mmol）を収率99%で得た。

20 【0148】

【化38】



【0149】得られた化合物14についての分析結果は以下の通りであった。

【0150】400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.56-7.60 (8H, m, Ar-H), 7.41 (4H, t, J=8.04Hz, Ar-H), 7.28-7.33 (4H, m, Ar-H), 5.13 (4H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 3.01 (6H, s, OCH<sub>3</sub>) ppm。

【0151】<製造例8>アルゴン雰囲気下、製造例7で得られた化合物14（1.22g、2.9mmol）のエーテル溶液（10mL）へ、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.56M、4.46mL、7.0mmol）を室温で滴下し、3時間攪拌した。次いで、反応混合物を-78℃まで冷却し、THF（10mL）を加えた後、トリメトキシボラン（0.992mL、8.7mmol）を滴下し、室温に昇温して10時間攪拌した。反応混合物をエバボレーターで減圧濃縮した後、ベ

20

30

40

【0153】得られた化合物15についての分析結果は以下の通りであった。

【0154】400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.60 (4H, m, Ar-H), 7.34-7.44 (4H, m, Ar-H), 7.31-7.35 (2H, m, Ar-H), 7.28 (4H, d, J=2.4Hz, Ar-H), 7.08 (2H, d, J=2.4Hz, Ar-H), 4.48 (4H, s, ArOCH<sub>2</sub>), 3.50 (6H, s, OCH<sub>3</sub>) ppm。

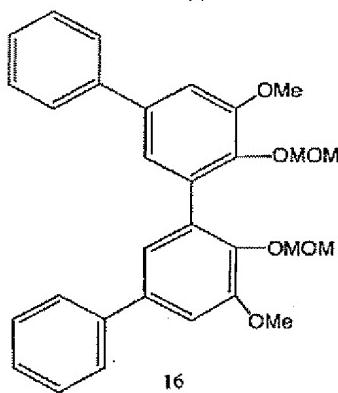
【0155】<製造例9>製造例8で得られた化合物15（0.850g、1.9mmol）、炭酸カリウム（0.729g、5.7mmol）、ヨウ化メチル（0.747mL、11.4mmol）、およびアセトン（6mL）の混合物を、加熱環流下、13時間攪拌した。次いで反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン（1：3）で溶出して、以下で表される化合物16（0.843g、1.7mmol）を収率91%で得た。

【0156】

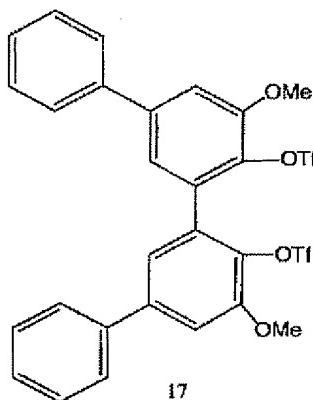
【化40】

50

31



32



【0157】得られた化合物16についての分析結果は以下の通りであった。

【0158】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.58-7.61 (4H, m, Ar-H), 7.42 (4H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , Ar-H), 7.29-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.15 (2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ , Ar-H), 4.96 (4H, br s,  $\text{ArOCH}_2$ ), 3.05 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

【0159】<製造例10>製造例9で得られた化合物16 (0.843g, 1.7mmol)、1,4-ジオキサン (5mL)、および濃塩酸 (0.5mL) の混合物を加熱下、50°Cで4時間攪拌した。次いで、反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を水、および飽和食塩水で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。次いで、残査をジクロロメタン (5mL) に溶解後、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (0.722mL, 5.1mmol) を室温で加えた後、~78°Cまで冷却した。次で、トリフルオロメタンスルфон酸無水物 (0.676mL, 4.1mmol) を滴下した後、反応混合物を室温まで昇温し、5時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:3) で溶出して、以下で表される化合物17 (0.882g, 1.3mmol) を収率72%で得た。

【0160】

【化41】

【0161】得られた化合物17についての分析結果は以下の通りであった。

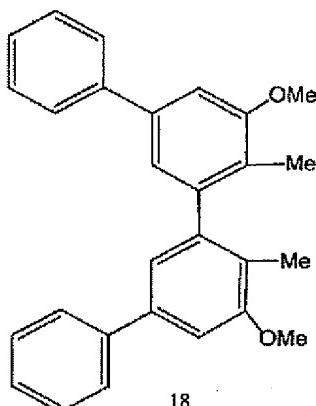
【0162】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.57-7.59 (4H, m, Ar-H), 7.39-7.48 (6H, m, Ar-H), 7.25-7.29 (4H, m, Ar-H), 4.04 (6H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ) ppm.

【0163】<製造例11>アルゴン雰囲気下、製造例10で得られた化合物17 (0.882g, 1.3mmol)、[1,3-ビス(ジフェニルfosfino)プロパン]塩化ニッケル [ $\text{NiCl}_2(\text{dppp})_3$ ]、3.55.2mg、5mol%]、およびエーテル (2mL) の混合物に、 $\text{MeMgI}$  のエーテル溶液 (1.0M, 7.0mL, 7.0mmol) を0°Cで滴下した。反応混合物を室温で30時間攪拌した後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液にあけた。ニッケル触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン (1:10) で溶出し、以下で表される化合物18 (0.324g, 0.82mmol) を63%の収率で得た。

【0164】

【化42】

40



【0165】得られた化合物18についての分析結果は以下の通りであった。

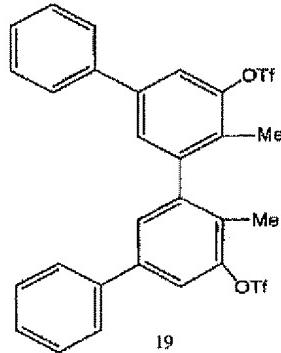
50

【0166】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.61-7.63 (4H, m, Ar-H), 7.40-7.44 (4H, m, Ar-H), 7.32 (2H, ddt,  $J=1.2, 6.8, 8.0$  Hz, Ar-H), 7.08 (4H, dd,  $J=1.6, 8.0$  Hz, Ar-H), 3.95 (6H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 2.01 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

【0167】<製造例12>アルゴン雰囲気下、製造例11で得られた化合物18 (0.324 g, 0.82 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) へ、三臭化ホウ素 (0.188 mL, 2.0 mmol) を0°Cで滴下した。反応混合物を室温まで昇温して2時間攪拌した後、再び0°Cに冷却して、水を滴下した。ジクロロメタンで抽出し、抽出液を饱和食塩水で洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。次いで、残査をジクロロメタン溶液 (5 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (0.348 mL, 2.5 mmol) を室温で加えた後、-78°Cまで冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルфон酸無水物 (0.326 mL, 2.0 mmol) を滴下した後、反応混合物を室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応混合物を饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:20) で溶出して、以下で表される化合物20 (0.221 mg, 0.28 mmol) を10を収率93%で得た。

## 【0168】

## 【化43】



【0169】得られた化合物19についての分析結果は以下の通りであった。

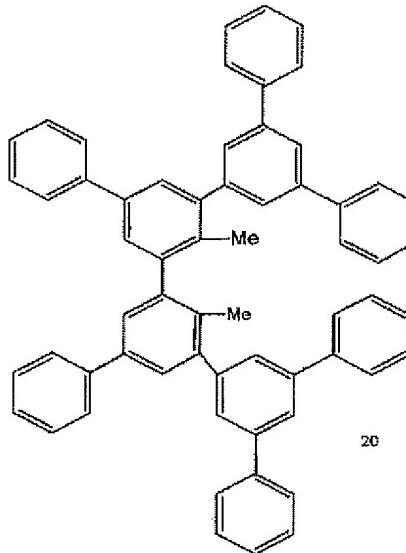
【0170】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.55-7.60 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.49 (6H, m, Ar-H), 7.38-7.42 (2H, m, Ar-H), 2.15 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

【0171】<製造例13>アルゴン雰囲気下、製造例12で得られた化合物19 (0.189 g, 0.30 mol) 50

mo 1)、3,5-ジフェニルフェニルボロン酸 (0.197 g, 0.72 mmol)、テトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム (17.3 mg, 5 mol %)、リン酸カリウム水和物 (0.257 g, 0.90 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) の混合物を、加熱下、80°Cで18時間攪拌した。次いで、反応混合物を饱和食塩水にあけた。パラジウム触媒を濾別し、濾液をエーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:ヘキサン (1:20) で溶出して、以下で表される化合物20 (0.221 mg, 0.28 mmol) 1) を収率93%で得た。

## 【0172】

## 【化44】



【0173】得られた化合物20についての分析結果は以下の通りであった。

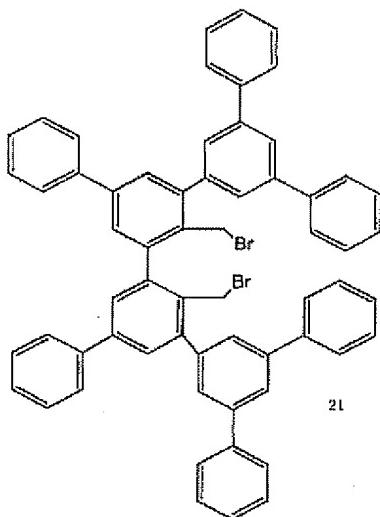
【0174】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.85 (2H, t,  $J=1.6$  Hz, Ar-H), 7.65-7.73 (16H, m, Ar-H), 7.59 (2H, d,  $J=2.4$  Hz, Ar-H), 7.33-7.49 (20H, m, Ar-H), 1.91 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>) ppm.

【0175】<実施例5>製造例13で得られた化合物20 (0.221 g, 0.28 mmol)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (4.7 mg, 1.0 mol %)、N-ブロモコハク酸イミド (0.112 g, 0.62 mmol)、およびベンゼン (12 mL) の混合物を、加熱環流下、1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、エーテルで抽出した。エーテル抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテル:ヘキサン (1:20) で溶出して、以下で表される化合物21

(0.259 g、0.27 mmol) を収率97%で得た。

【0176】

【化45】



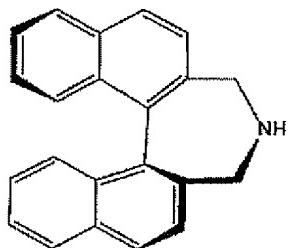
【0177】得られた化合物21についての分析結果は  
以下の通りであった。

【0178】 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.91 (2H, t,  $J=1.6\text{Hz}$ , Ar-H), 7.84 (4H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ , Ar-H), 7.71-7.79 (16H, m, Ar-H), 7.34-7.50 (18H, m, Ar-H), 4.54 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>Br), 4.10 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>Br) ppm.

【0179】<実施例6>以下で表される化合物8 (4.3 mg、0.15 mmol) :

【0180】

【化46】

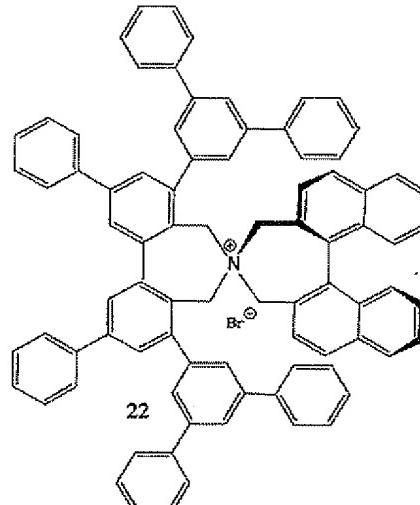


【0181】のアセトニトリル溶液 (1.0 mL) へ、炭酸カリウム (31.1 mg、0.23 mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、実施例5で得られた化合物21 (0.157 g、0.17 mmol) を加えた。反応混合物を、加熱環流下に9時間攪拌した後、水にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、減圧濃縮した。残査をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:ジクロロメタン (1:20) で溶出し、以下で表される化合物22 (0.146 g、0.13 mmol) を収率84%で得た。

【0182】

【化47】



【0183】得られた化合物22についての分析結果は以下の通りであった。

【0184】 $[\alpha]_D^{25} 41.2^\circ$  ( $c=0.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

$400\text{MHz}^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  7.10-8.02 (52H, br m, Ar-H), 4.96 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>), 4.86 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>), 4.65 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ , ArCH<sub>2</sub>), 2.77 (2H, br, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

IR (KBr) :  $\nu_{max}$  3895, 3047, 1618, 1587, 1454, 897, 860, 825, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

MS :  $m/z$  1082 ( $M^+$ ) (100%), 800, 266, 265, 136.

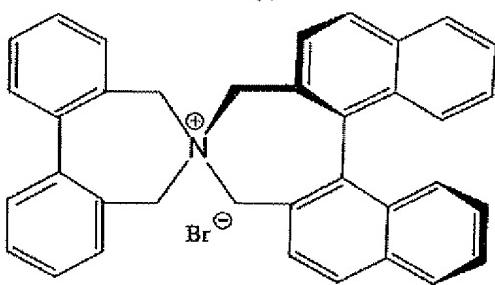
HRMS C<sub>84</sub>H<sub>60</sub>Nとして計算値: 1082.4729 ( $M^+$ ) ; 実測値: 1082.4713 ( $M^+$ )。

40 【0185】<実施例7>化合物21の代わりに2,2'-ジブロモメチルビフェニル (57.8 mg、0.17 mmol) を用いたこと以外は、実施例6と同様にして以下で表される化合物23を得た。

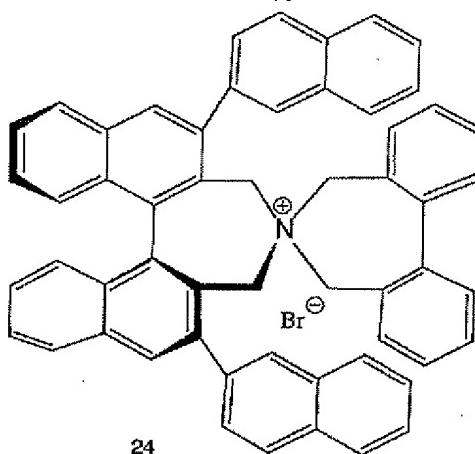
【0186】

【化48】

37



38



【0187】得られた化合物23についての分析結果は  
以下の通りであった。

【0188】 $[\alpha]_D^{25} = -110.2^\circ$  ( $c = 0.25$ , CHCl<sub>3</sub>)。

400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.29 (2H, d, J=8.4Hz, Ar-H), 8.08 (2H, d, J=8.0Hz, Ar-H), 8.05 (2H, d, J=8.4Hz, Ar-H), 7.88 (2H, br d, J=6.8Hz, Ar-H), 7.70-7.77 (6H, m, Ar-H) 7.63 (2H, ddd, J=1.2, 6.4, 8.0Hz, Ar-H), 7.50 (2H, d, J=8.4Hz, Ar-H), 7.39 (2H, ddd, J=1.2, 6.8, 8.0Hz, Ar-H), 4.78 (2H, d, J=13.6Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.33 (2H, d, J=13.6Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.04 (2H, d, J=13.2Hz, ArCH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, d, J=13.2Hz, ArCH<sub>2</sub>) ppm.

IR (KBr) :  $\nu_{max}$  3638, 3385, 3053, 2359, 1622, 1456, 1354, 1200, 1028, 878, 854, 818, 758 cm<sup>-1</sup>.

MS : m/z 474 (M<sup>+</sup>), 327, 266, 165, 136 (100%).

HRMS C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>Nとして計算値: 474.2223 (M<sup>+</sup>) ; 実測値: 474.2238 (M<sup>+</sup>)。

【0189】<実施例8>化合物8の代わりに、(J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6519)に記載の方法に従い、(S)-1, 1'-ビー-2-(ブロモメチル)-3-(β-ナフチル)ナフトラレンから調製した (S)-2, 6-ジ(β-ナフチル)-3, 5-ジヒドロ-4H-ジナフト[2, 1-c; 1', 2'-e]アゼピン (82.1mg, 0.15mmol) を用いたこと以外は、実施例4と同様にして、2, 2'-ジブロモメチル-ビーフェニルを反応させ、以下で表される化合物24を得た。

【0190】

【化49】

【0191】得られた化合物24についての分析結果は  
以下の通りであった。

【0192】 $[\alpha]_D^{25} = -5.98^\circ$  ( $c = 0.25$ , CHCl<sub>3</sub>)。

400MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.07-8.44 (30H, brm, Ar-H), 5.71 (2H, br, Ar-H), 5.27 (1.36H, br, ArCH<sub>2</sub>, ホモキラル), 4.91 (0.64H, br, ArCH<sub>2</sub>, ヘテロキラル), 4.67 (0.64H, br, ArCH<sub>2</sub>, ヘテロキラル) 4.43 (1.36H, br, ArCH<sub>2</sub>, ホモキラル), 4.32 (0.64H, br, ArCH<sub>2</sub>, ヘテロキラル), 3.91 (1.36H, br, ArCH<sub>2</sub>, ホモキラル), 3.67 (1.36H, br, ArCH<sub>2</sub>, ヘテロキラル), 2.62 (0.64H, br, ArCH<sub>2</sub>, ヘテロキラル)。

IR (KBr) :  $\nu_{max}$  3895, 3047, 1618, 1587, 1454, 897, 860, 825, 750 cm<sup>-1</sup>.

MS : m/z 726 (M<sup>+</sup>) (100%), 518, 265, 179, 136.

HRMS C<sub>46</sub>H<sub>40</sub>Nとして計算値726.3163 (M<sup>+</sup>) ; 実測値726.3156 (M<sup>+</sup>)。

【0193】<実施例9 : (R)-フェニルアラニン-tert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基の調製>

【0194】グリシン-tert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基 (148mg, 0.5mmol)、実施例6で得られた不斉移動触媒 (化合物22) (5.51mg, 0.005mmol)、トルエン (3.25mL) および50%水酸化カリウム水溶液 (1.05mL) の混合物に、臭化ベンジル (72.1μL, 0.6mmol) を0℃で滴下した。0℃で48時間攪拌した後、反応混合物を水にあけた。混合物をエーテルで抽出し、エーテル抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧濃縮した。残査をシリカゲルクロマトグラフィに付し、エーテル：ヘキサン

(1:10) で溶出して、(R)-フェニルアラニン-tert-ブチルエステルベンゾフェノンシップ塩基を得た。収量 156mg (0.405mmol)。収率 81% 得られたこの生成物の光学純度は、HPLC 分析の結果、95% ee であった。(DAICEL CHIRAL OD; ヘキサン: 2-プロパノール (100:1); 0.5mL/分; (R) 一体: 14分; (S) 一体: 28.2分)。

【0195】<実施例 1～13> 各実施例について、化合物 22 の代わりに、表 1 に示される触媒およびその量を用い、表 1 に示される反応温度および時間で反応させたこと以外は、実施例 9 と同様にしてアルキル化反応を行い、それぞれの生成物を得た。

【0196】

【表 1】

実施例	使用した触媒の種類	反応温度	反応時間
10	実施例 7 で得た化合物	0°C	36 時間
11	実施例 2 で得た化合物	0°C	18 時間
12	実施例 8 で得た化合物	0°C	8.5 時間
13	実施例 4 で得た化合物	0°C	27 時間

【0197】得られた各生成物の収率および光学純度を表 2 に示す。

【0198】

【表 2】

実施例	収率 (%)	光学純度 (% ee)
10	62	64 (R)
11	85	87 (R)
12	87	83 (R)
13	95	92 (R)

【0199】表 2 に示されるように、本発明の不斉触媒を用いることにより、いずれの実施例においても、優れた収率および光学純度でグリシン誘導体のアルキル化反応を行うことができたことがわかる。

【0200】

【発明の効果】本発明によれば、天然または非天然のいずれを問わず、各種の α-アミノ酸誘導体を立体選択的に合成することができる。したがって、本発明は α-アミノ酸の不斉合成化学分野において有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
// C 07 B 53/00  
61/00 3 0 0  
C 07 M 7:00

識別記号

F I  
C 07 B 53/00  
61/00 3 0 0  
C 07 M 7:00

テーマコード (参考)

B

3 0 0

F ターム (参考) 4C050 AA04 BB09 CC10 EE01 FF05  
GG01 HH01  
4G069 AA06 AA08 BA21A BA21B  
BE14C BE17A BE17B BE19C  
BE20C BE21C BE33C BE37A  
BE37B BE37C BE38A BE38B  
BE45A BE45B CB57 FA01  
FB77 FC02  
4H006 AA01 AA02 AB84 AC24 AC81  
BA02 BA29 BA51 BA65 BB11  
4H039 CA19 CD10 CD20